

02.16521.  
(1)

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

22 AVR. 2003

Fait à Paris, le \_\_\_\_\_

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)

BEST AVAILABLE COPY



INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE  
26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 01 / 210502

REMISE DES PIÈCES DATE <b>23 DEC 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0216521</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>23 DEC. 2002</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets - K2/144 20 avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX	
Vos références pour ce dossier (facultatif) FRAV2002/0039		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b> Demande de brevet Demande de certificat d'utilité Demande divisionnaire <i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N° _____ Date _____ N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> COMPOSITIONS POUR ADMINISTRATION ORALE DE PRINCIPES ACTIFS NECESSITANT UN MASQUAGE DU GOUT			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suit »	
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b> <input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF		AVENTIS PHARMA S.A. Société anonyme 3 0 4 4 6 3 2 8 4 _____	
Domicile ou siège Rue Code postal et ville Pays		20 avenue Raymond Aron 92 165 0 ANTONY FRANCE	
Nationalité N° de téléphone (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		Française 01 55 71 71 71 www.aventis.com N° de télécopie (facultatif) 01 47 02 50 14	
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**cerfa**  
N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 e W / 210502

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets - K2/144 20 avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX	
<b>V s références pour ce dossier</b> (facultatif) FRAV2002/0041			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N°	Date
		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/>	Date
		N°	Date
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> COMPOSITIONS POUR ADMINISTRATION ORALE DE PRINCIPES ACTIFS NECESSITANT UN MASQUAGE DU GOUT			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		AVENTIS PHARMA S.A.	
Prénoms			
Forme juridique		Société anonyme	
N° SIREN		3 0 4 4 6 3 2 8 4	
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	20 avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92165 ANTONY	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01 55 71 71 71 N° de télécopie (facultatif) 01 47 02 50 14	
Adresse électronique (facultatif)		www.aventis.com	
		<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE  
page 2/2

**BR2**

REMISE DES PIÈCES DATE <b>23 DEC 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0216521</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI
<b>6 MANDATAIRE</b> (à remplir)		
Nom		LOBJOIS
Prénom		Françoise
Cabinet ou Société		AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 8850
Adresse	Rue	20 avenue Raymond Aron
	Code postal et ville	92 165 ANTONY CEDEX
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)		01 55 71 71 14
N° de télécopie (facultatif)		01 55 71 72 91
Adresse électronique (facultatif)		francoise.lobjois@aventis.com
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Antony, le 23 décembre 2002		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE  
pag 2/2

**BR2**

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU  N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 210502
<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>		<b>Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques</b>	
Nom	LOBJOIS		
Prénom	Françoise		
Cabinet ou Société	AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel	PG 8850		
Adresse	Rue	20 avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92 16 15 JANTONY CEDEX	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)	01 55 71 71 14		
N° de télécopie (facultatif)	01 55 71 72 91		
Adresse électronique (facultatif)	francoise.lobjois@aventis.com		
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		<b>Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques</b>	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		<b>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</b>	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		<b>Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt</b> <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG	
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b> Antony, le 23 décembre 2002		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>	
Avenir Pharma S.A. Fondé de Pouvoir Françoise LOBJOIS			

COMPOSITIONS POUR ADMINISTRATION ORALE DE PRINCIPES ACTIFS  
NECESSITANT UN MASQUAGE DU GOUT

La présente invention concerne des compositions destinées à l'administration orale de principes actifs de goût inacceptable, ainsi que leur préparation. Notamment la  
5 présente invention concerne des compositions pharmaceutiques.

Certains principes actifs présentent des propriétés organoleptiques inacceptables et de ce fait sont inaptes à la préparation de formulations pédiatriques ou de formulations orales destinées à des sujets dont la déglutition est difficile et peut poser des problèmes. Pour ces raisons certains produits majeurs sont privés de  
10 formulation pédiatriques et de plus certains sujets sont privés de traitement au moyen de ces principes actifs, ce qui peut avoir des conséquences extrêmement préjudiciables, voire vitales.

Le problème du masquage du goût a toujours été un problème important pour l'industrie pharmaceutique. De nombreux systèmes ont été essayés, cependant dans  
15 le cas de principes actifs trop amers les systèmes d'enrobage se sont la plupart du temps montrés insuffisants et les systèmes particuliers, lorsqu'ils ont une meilleure efficacité, présentent des inconvénients de granulométrie trop importante conduisant à un aspect sableux dans la bouche et à un refus du médicament par le patient.

Dans le brevet européen EP 639365 a été décrite une méthode pour préparer des  
20 particules enrobées, par spray coating au moyen d'une cire fondue pulvérisée par une buse bifluide. Cependant cette méthode est basée sur la pulvérisation de la cire fondue sur les particules, pour former l'enrobage. Aucun mélange du principe actif n'est effectué préalablement avec la cire, de plus les particules et la buse présentent des diamètres importants. Enfin les essais selon la méthode de la présente  
25 invention, basés uniquement sur l'utilisation d'une cire fondue, n'ont pas donné de résultats acceptables en termes de cinétique de libération à pH=1.

Il a été trouvé maintenant que des compositions destinées à l'administration orale pouvaient être mises au point et apporter un masquage de goût suffisant pour être acceptable et permettre notamment l'administration de compositions  
30 pharmaceutiques chez le jeune enfant ou chez des sujets n'étant pas en état de déglutir.

Les compositions selon l'invention comprennent de 15 à 30 % de principe actif mélangé à 60 à 80 % d'un ester de glycérol ou d'un acide gras, éventuellement additionné d'une cire, et additionné d'un agent tensio-actif et sont préparées par un procédé de spray-cooling pouvant conduire à une granulométrie inférieure à 350 µm.

- 5 De manière avantageuse, la sélection d'esters de glycérol présentant un profil de sensibilité au pH approprié, permet la libération du principe actif à des conditions de pH acides telles que l'on rencontre dans l'estomac.

Selon l'invention les esters de glycérol ou d'acide gras employés dans les compositions selon l'invention ont les caractéristiques suivantes : température de  
10 fusion comprise entre 25°C et 100°C, de préférence entre 25 et 70°C, stabilité à l'état fondu. L'ester de glycérol peut être choisi parmi le stéarate de glycérol ou le palmitostéarate de glycérol, notamment le Précirrol®. L'ester de glycérol est avantageusement compris entre 50 et 85 % en poids du mélange total de la composition ; de préférence il est compris entre 60 et 80 % en poids et plus  
15 particulièrement entre 70 et 80 % en poids.

La cire pouvant être optionnellement additionnée peut être avantageusement la cire de carnauba, elle peut être également choisie parmi la paraffine ou cire d'abeille ou de candelila. Lorsqu'une cire est additionnée à la composition, elle peut être  
20 additionnée à raison de 4 à 10 % en poids du mélange total de la composition et dans un rapport de 5 à 20 % vis à vis de l'ester de glycérol introduit.

Lorsque l'on introduit un acide gras dans la composition, ce dernier est avantageusement choisi parmi l'acide palmitique, myristique ou stéarique. L'acide gras est introduit à raison de 60 à 80 % en poids du mélange total de la composition.

L'agent tensio-actif introduit dans la composition est avantageusement choisi parmi  
25 les lécithines, notamment la lécithine de soja, ou des tensio-actifs de la famille des esters de sorbitan présentant une HLB inférieure à 7. L'agent tensio-actif est additionné raison de 1 à 3 % en poids du mélange total de la composition.

De préférence, les diamètres sont avantageusement inférieurs à 350 µm pour plus  
30 de 90% des particules. Plus particulièrement ils peuvent être compris entre 100 µm et 350 µm pour 25 à 65 % des particules et inférieurs à 100 µm pour 35 à 75% des particules.



Selon l'invention, le spray-cooling est effectué par pulvérisation au moyen d'une buse bifluide permettant d'assurer l'obtention de la granulométrie souhaitée, c'est à dire une granulométrie de faible diamètre tel que décrit ci-dessus.

5 Selon l'invention, la préparation de la composition s'effectue par mélange du principe actif dans l'ester de glycérol fondu, additionné des autres excipients. Le mélange est pulvérisé par la buse bifluide en haut d'une tour dans laquelle est éventuellement introduit un contre courant gazeux froid destiné à aider à la solidification des goutelettes pulvérisées. Le dispositif est de préférence muni d'un lit fluidisé permettant de récupérer les particules et d'améliorer la rapidité de solidification.

10 Le mélange fondu introduit dans la buse bifluide est généralement chauffé entre 60 et 100°C.

De préférence la buse bifluide comprend avantageusement un diamètre de 2,5 mm pour la section liquide et une section torrique de 0,3 mm pour la section d'air (ou d'azote). Le débit de liquide et le débit d'air (ou d'azote) pulvérisés dans la buse sont  
15 fixés préalablement en fonction des diamètres des sections de la buse bifluide utilisée. De préférence le débit de liquide est fixé entre 1 et 15 kg/h et le débit d'air est fixé entre 2 et 5 m<sup>3</sup>/h.

La granulométrie du principe actif mélangé initialement à l'ester de glycérol s'étale de 2 à 350 µm. Dans certains cas il peut être nécessaire de procéder à un broyage  
20 avant ou après le mélange avec l'ester de glycérol et préalablement à la pulvérisation. De préférence on effectue le broyage à sec préalablement au mélange. La tour utilisée est une tour du type tour de prilling, mais à laquelle a été adaptée une buse bifluide (contrairement à la mise en œuvre habituelle du prilling). La hauteur de la tour est de préférence comprise entre 2 et 8 m. Le contre-courant gazeux destiné  
25 au refroidissement est avantageusement un courant d'azote ou un courant de gaz sec. Le débit est fonction de nombreux facteurs tels que les températures, la hauteur de chambre, les quantités de produit... A titre indicatif il peut être fixé notamment entre des valeurs : légèrement supérieure à 0 et 350 Nm<sup>3</sup>/h.

La composition peut en outre contenir d'autres additifs tels que des agents  
30 édulcorants ou modifiant le goût (saccharinate, aspartame, glycérine, vanilline, menthol ...ou toute autre substance habituellement utilisée dans l'industrie pharmaceutique), des arômes, des agents d'écoulement, des lubrifiants, des ballasts ou des agents minéraux [silices, oxyde d'aluminium, oxyde de magnésium, talc ...

carbonates (carbonate de calcium), phosphates (phosphate tricalcique), lactose, sorbitol, glycol, mannitol, glucose, maltodextrines ...], des agents conservateurs (à titre d'exemple métabisulfite de sodium, propylène glycol, éthanol ou glycérine), des agents destinés à modifier la couleur. De préférence il s'agit d'une composition pharmaceutique.

La présente invention concerne tous les principes actifs seuls ou en mélanges, administrables par voie orale et présentant des problèmes organoleptiques, ayant pour conséquence une inacceptabilité par les personnes devant les ingérer. Les principes actifs sont des substances amères, irritantes... ou de saveur inacceptable.

Lesdits principes actifs sont compatibles avec l'ester de glycérol et sa température de fusion.

A titre non limitatif, lorsqu'il s'agit de principes actifs pharmaceutiques, ils peuvent appartenir à toutes classes thérapeutiques, comme par exemple les antibactériens [macrolides (spiramycine, kétolides comme par exemple la telithromycine...), streptogramines (pristinamycines comme la pyostacine par exemple, virginiamycine par exemple), quinolones...], les antifongiques (metronidazole...), les antiparasitaires (nivaquine...), les anti-viraux, les anticancéreux, les analgésiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antitussifs, les psychotropes, les stéroïdes, les médicaments destinés au traitement des allergies, les anti-asthmatiques, les antispasmodiques, les cardiovasculaires (roxitromycine par exemple...) les agents thérapeutiques du tractus gastro intestinal...

Il peut également s'agir de principes actifs, seuls ou en mélanges, à destination cosmétique comme des vitamines ou des extraits de végétaux ou animaux

La présente invention présente l'avantage d'un masquage de goût efficace allié à une absence ou à une très faible sensation sablonneuse de la composition dans la bouche.

Des tests de dissolution ont été effectués et attestent d'une faible dissolution à pH neutre donc d'un masquage de goût convenable et une dissolution à des taux de 80 à 100 % à pH =1 après 60 minutes, attestant de la libération du principe actif en milieu gastrique.

La limite d'amertume, en fonction de la nature du principe actif, est mesurée. Les essais de dissolution sont mis en œuvre notamment dans un test de dissolution à pH neutre : test du verre d'eau, à des concentrations de 250 ou 500 mg/l. Les résultats

sont appréciés au regard de la valeur limite d'amertume évaluée. Il est observé une dissolution environ 4 fois plus lente à pH neutre qu'à pH=1.

La cinétique de dissolution à pH=1 est mesurée pour des solutions de concentration 500 mg/l, en milieu HCl 0,1N, dans un milieu de dissolution contenant 0,2 % de lauryl sulfate de sodium.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

### **Exemple 1**

On introduit 2400 g de précirol préalablement fondu en étuve à 60°C dans un réacteur double enveloppé dont la température de consigne de double enveloppe est fixée à 75°C. On ajoute 78 g de lécithine de soja. Lorsque la lécithine de soja est dissoute, on baisse la température de consigne à 65°C et on ajoute 540 g de pristnamycine. On agite 20 minutes à 300 tr/min puis on passe la suspension sur un broyeur à billes.

1248 g de la suspension broyée sont ensuite pulvérisés par l'intermédiaire d'une buse bifluide dans une tour de prilling préalablement refroidie par un courant d'azote froid. En début de pulvérisation, la température est de 0°C en haut de tour et de -20°C en bas de tour. La pression d'air sur la buse bi-fluide est de 1,5 bars, ce qui conduit à un débit d'air de pulvérisation de 2,3 m<sup>3</sup>/h. Le débit de liquide est de 4,7 kg/h.

En fin de pulvérisation, le produit est ensuite fluidisé pendant 20 minutes à -20°C, puis pendant 2 heures à 32°C.

La granulométrie du produit obtenu, mesurée par tamisage, est de :

- 26 % de particules comprise entre 0 et 100 µm
- 62 % de particules comprise entre 100 et 315 µm
- 12 % de particules comprise entre 315 et 500 µm
- 1 % de particules supérieures à 500 µm

La cinétique de dissolution à pH 1 est de 92 % en 60 minutes pour le produit brut et 99 % en 60 minutes pour la coupe granulométrique 100-315 µm.

La concentration en matière active dans le verre d'eau (pH neutre) est de 182 mg/l après 5 minutes et 473 mg/l après 15 minutes pour les granulés bruts. Elle est de 89 mg/l après 5 minutes et 280 mg/l après 15 minutes pour les granulés de la coupe 100-315 µm.

### 5 Exemple 2

On introduit 704 g de précirol dans un réacteur double enveloppé dont la température de consigne de double enveloppe est fixée à 75°C. Lorsque le précirol est fondu, on ajoute 18 g de lécithine de soja. Lorsque la lécithine de soja est dissoute, on ajoute 182 g de pristnamycine préalablement micronisée dans un  
10 microniseur à jet d'air et présentant après broyage un diamètre médian de 2 µm. On agite pendant 45 minutes à 800 tr/min pour obtenir une suspension homogène.

La suspension est ensuite pulvérisée par l'intermédiaire d'une buse bifluide dans une tour de prilling préalablement refroidie par un courant d'azote froid. En début de pulvérisation, la température est de -14°C en haut de tour et de -42°C en bas de  
15 tour. La pression d'air sur la buse bi-fluide est de 1,5 bars, ce qui conduit à un débit d'air de pulvérisation de 2,3 m³/h. Le débit de liquide est de 10,8 kg/h.

La granulométrie du produit obtenu, mesurée par tamisage, est de :

- 30 % de particules comprise entre 0 et 100 µm
- 54 % de particules comprise entre 100 et 315 µm
- 20 - 11 % de particules comprise entre 315 et 500 µm
- 5 % de particules supérieures à 500 µm

La cinétique de dissolution à pH 1 pour le produit brut est de 86 % en 60 minutes et 97 % en 120 minutes.

La concentration en matière active dans le verre d'eau (pH neutre) est de 22 mg/l  
25 après 5 minutes et 140 mg/l après 15 minutes pour les granulés bruts.

### Exemple 3

On introduit 907 g de précirol dans un réacteur double enveloppé dont la température de consigne de double enveloppe est fixée à 70°C. Lorsque le précirol est fondu, on ajoute 23 g de lécithine de soja. Lorsque la lécithine de soja est

dissoute, on introduit 207 g de télithromycine non broyée et présentant un diamètre médian de 114  $\mu\text{m}$ . On agite pendant 50 minutes à 500 tr/min pour obtenir un liquide homogène : la télithromycine est visiblement soluble dans le préciról.

5 La suspension est ensuite pulvérisée par l'intermédiaire d'une buse bifluide dans une tour de prilling préalablement refroidie par un courant d'azote froid. En début de pulvérisation, la température est de 0°C en haut de tour et de -20°C en bas de tour. La pression d'air sur la buse bi-fluide est de 1,3 bars, ce qui conduit à un débit d'air de pulvérisation de 4 m<sup>3</sup>/h. Le débit de liquide est de 8,5 kg/h.

La granulométrie du produit obtenu, mesurée par tamisage, est de :

- 10
- 59 % de particules comprise entre 0 et 100  $\mu\text{m}$
  - 38 % de particules comprise entre 100 et 315  $\mu\text{m}$
  - 3 % de particules comprise entre 315 et 500  $\mu\text{m}$

La cinétique de dissolution à pH 1 pour le produit brut est de 98 % en 60 minutes.

15 La concentration en matière active dans le verre d'eau (pH neutre) est de 387 mg/l après 5 minutes et 873 mg/l après 15 minutes pour les granulés bruts. Elle est de 181 mg/l après 5 minutes et 475 mg/l après 15 minutes pour les granulés de la coupe 100-315  $\mu\text{m}$ .

#### **Exemple 4**

20 On introduit 782 g de préciról et 115 g de cire de carnauba dans un réacteur double enveloppé dont la température de consigne de double enveloppe est fixée à 95°C. Lorsque les corps gras sont fondus, on ajoute 23 g de lécithine de soja. Lorsque la lécithine de soja est dissoute, on introduit 230 g de télithromycine non broyée et présentant un diamètre médian de 114  $\mu\text{m}$ . On agite pendant 60 minutes à 500 tr/min pour obtenir un liquide homogène.

25 La suspension est ensuite pulvérisée par l'intermédiaire d'une buse bifluide dans une tour de prilling préalablement refroidie par un courant d'azote froid. En début de pulvérisation, la température est de -7°C en haut de tour et de -29°C en bas de tour. La pression d'air sur la buse bi-fluide est de 1,3 bars, ce qui conduit à un débit d'air de pulvérisation de 4 m<sup>3</sup>/h. Le débit de liquide est de 5 kg/h.

30 La granulométrie du produit obtenu, mesurée par tamisage, est de :



- 27 % de particules comprise entre 0 et 100  $\mu\text{m}$
- 50 % de particules comprise entre 100 et 315  $\mu\text{m}$
- 16 % de particules comprise entre 315 et 500  $\mu\text{m}$
- 7 % de particules supérieures à 500  $\mu\text{m}$

5 La cinétique de dissolution à pH 1 pour le produit brut est de 77,5 % en 60 minutes.

La concentration en matière active dans le verre d'eau (pH neutre) est de 90 mg/l après 5 minutes et 340 mg/l après 15 minutes pour les granulés bruts. Elle est de 81 mg/l après 5 minutes et 658 mg/l après 15 minutes pour les granulés de la coupe 100-315  $\mu\text{m}$ .

REVENDECATIONS

1. Une composition destinée à l'administration orale de principes actifs de goût inacceptable, caractérisée en ce qu'elle comprend de 15 à 30 % de principe actif mélangé à 60 à 80 % d'un ester de glycérol ou d'un acide gras, éventuellement additionné d'une cire, et additionné d'un agent tensio-actif et en ce qu'elles sont préparées par un procédé de spray-cooling pouvant conduire à une granulométrie inférieure à 350  $\mu\text{m}$ .  
5
2. Une composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'ester de glycérol est choisi parmi le stéarate de glycérol ou le palmitostéarate de glycérol.
- 10 3. Une composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'ester de glycérol est compris entre 50 et 85 % en poids du mélange total de la composition.
4. Une composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'ester de glycérol est compris entre 60 et 80 % en poids du mélange total de la composition.  
15
5. Une composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'ester de glycérol est compris entre 70 et 80 % en poids du mélange total de la composition.
6. Une composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le principe actif est un principe actif pharmaceutique.  
20
7. Un procédé de préparation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on mélange le principe actif dans l'ester de glycérol fondu, additionné des autres excipients, puis met en œuvre un procédé de spray-cooling par pulvérisation au moyen d'une buse bifluide en haut d'une tour dans laquelle est éventuellement introduit un contre courant gazeux froid.  
25
8. Un procédé de préparation selon la revendication 7, caractérisé en ce que le dispositif est muni d'un lit fluidisé.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1.../1...(À fournir dans le cas où les demandeurs et  
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		FRAV2002/0041
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		02 16521
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>		
COMPOSITIONS POUR ADMINISTRATION ORALE DE PRINCIPES ACTIFS NECESSITANT UN MASQUAGE DU GOUT		
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>		
AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY (France)		
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>		
<b>1</b>	Nom	CHACORNAC
	Prénoms	Isabelle
Adresse	Rue	3 route de Barens
	Code postal et ville	3   8   4   6   0   SAINT ROMAIN DE JALIONAS
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>2</b>	Nom	PROBECK
	Prénoms	Patricia
Adresse	Rue	88 rue Mercière
	Code postal et ville	6   9   0   0   2   LYON
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>3</b>	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>  Antony, le 23 décembre 2002		
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <b>Aventis Pharma S.A.</b>          Fondéeur - Pouvoir       </div>  <b>Françoise LOBJOIS</b>		